

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE LA MAUVAISE HALEINE

La présente invention a pour objet une composition pour le traitement de la mauvaise haleine chez l'homme ou 5 l'animal comprenant un mélange d'enzymes.

La mauvaise haleine affecte de nombreuses personnes, ce qui constitue un sérieux problème, tant pour celles souffrant de mauvaise haleine que pour l'entourage de ces personnes, car cette situation engendre de l'inconfort mutuel 10 et peut ainsi créer des tensions sociales.

De la même façon, la mauvaise haleine chez les animaux de compagnie est une des causes principales du comportement négatif du propriétaire envers son chien ou son chat. Le fait que l'animal de compagnie vive dans la maison ou l'appartement 15 du propriétaire implique que le confort ou l'inconfort d'avoir un animal ayant une mauvaise haleine est important pour le propriétaire.

La mauvaise haleine est un problème que l'on retrouve fréquemment chez les animaux, notamment chez les animaux de 20 compagnie avec une petite bouche, car leur bouche n'est pas régulièrement aérée et mal oxygénée. Dans les conditions anaérobies, il y a une majorité de bactéries qui sont la cause de la putréfaction.

Les études menées à ce jour ont montré que les 25 principaux composés responsables de la mauvaise haleine sont les composés volatils soufrés, c'est-à-dire le sulfure de dihydrogène ( $H_2S$ ), le méthane thiol ( $CH_3SH$ ) et le sulfure de diméthyle ( $CH_3SCH_3$ ). Ces composés sont dus à la dégradation par les bactéries anaérobies dans la cavité orale des protéines 30 contenant du soufre.

De nombreuses compositions destinées à combattre la mauvaise haleine ont été décrites à ce jour.

Il est courant d'utiliser des préparations à base de chlorhexidine permettant de lutter contre les bactéries qui 35 sont la cause de la dégradation des protéines dans la bouche.

Ainsi, le brevet EP 920857 décrit une composition orale comprenant a) du digluconate de chlorhexidine, b) du chlorure de cétyl pyridinium et c) un sel pharmaceutiquement acceptable ou un composé de  $Zn^{2+}$  et/ou de  $Cu^{2+}$ .

5 De telles préparations présentent des effets secondaires tels que la coloration des dents, le changement de goût dans la bouche etc....

On connaît également des préparations à base de chlorite de sodium, qui constitue la source de l'oxygène qui 10 oxyde les composés volatils soufrés vers des substances sans odeur. Ainsi, le brevet US6325997 décrit une préparation comprenant du chlorite de sodium ( $NaClO_2$ ) et un ion métallique tel que du zinc pouvant former un complexe avec un composé soufré.

15 L'inconvénient des préparations à base de chlorite de sodium est la stabilité très limitée des produits qui fournissent l'oxygène. En effet, une solution oxygénée perd son activité oxydante dans le temps (date de péremption limitée à 2 à 3 mois pour l'eau oxygénée).

20 On a également proposé des préparations à base de zinc formant une composition non soluble avec les composés volatils soufrés, lesdites préparations étant absorbées par la voie orale et digérées. Ainsi, la demande WO99/17735 décrit une 25 composition comprenant un chélate comprenant un ion métal, de préférence un ion zinc, et un acide aminé, de préférence la glycine, ledit chélate étant libéré de façon contrôlée dans la cavité orale du sujet présentant la mauvaise haleine.

Cependant les contre-indications des préparations à base de zinc sont nombreuses : cas d'hypersensibilité au zinc, 30 interactions possibles avec des médicaments, avec des suppléments nutritionnels, contre-indication en cas de grossesse, d'allaitement, effets secondaires (inconfort gastrique, nausées, vomissements, mal de tête, somnolence, goût métallique dans la bouche etc ...).

On connaît également des produits à base d'enzymes destinés à lutter contre la mauvaise haleine. Le brevet US4564519 décrit un dentifrice à mâcher di-enzymatique comprenant, par exemple du glucose et du glucose oxydase afin de produire du peroxyde d'hydrogène lors de la mastication du dentifrice, et comprenant en outre un sel thiocyanate et une lactoperoxydase pour interagir avec le peroxyde d'hydrogène et produire un inhibiteur bactérien hypothiocyanate. Le brevet US 5336494 décrit un produit à mâcher, enrobé enzymatiquement, qui lors de la mastication produit des effets anti-bactériens dans la cavité orale par activation du système enzymatique contenu dans l'enrobage. L'enrobage enzymatique comprend un substrat oxydable tel que par exemple du Beta-D-Glucose, une enzyme oxydoréductase spécifique dudit substrat telle que la glucose oxydase, afin de produire du peroxyde d'hydrogène lors de la mastication dudit produit enrobé, ledit produit enrobé pouvant en outre contenir une enzyme peroxydase telle que par exemple la lactoperoxydase et un sel de métal alcalin (tel que par exemple le thiocyanate) afin d'interagir avec le peroxyde d'hydrogène et produire un inhibiteur bactérien oxydé anionique. Le brevet EP658096 décrit un produit à mâcher antimicrobien pour animaux, comprenant un matériau support, au moins une enzyme oxydoréductase (telle que la glucose oxydase, la sulfite oxydase), au moins un substrat pour oxydoréductase (tel que le D-glucose) et une catalase (telle que celle dérivée de la fermentation d'*Aspergillus niger*) permettant de contrôler la production de peroxyde d'hydrogène. Le produit peut également contenir une enzyme peroxydase (par exemple la lactoperoxydase) et une source d'ions halogénure.

Cependant, il est toujours nécessaire d'utiliser un substrat pour l'enzyme oxydoréductase, ce qui présente des inconvénients au niveau de la stabilité, tant au niveau de la fabrication du produit, qu'au niveau du produit fini.

La présente invention a pour objet une composition adéquate pour le traitement de la mauvaise haleine, comprenant :

- un matériau support,
- 5 - une enzyme sulfite oxydase,
- au moins une enzyme permettant de décomposer en glucose, l'amidon et/ou la cellulose présents dans la cavité orale,
- une enzyme oxydoréductase,
- 10 - une source d'ions halogénure ou pseudohalogénure,
- une enzyme peroxydase.

On entend par matériau support tout matériau permettant de rendre agréable pour la cavité orale de l'animal ou de l'homme la composition objet de l'invention. A titre 15 d'exemple de matériau support pouvant être utilisé on pourra citer la pâte dentaire, le collagène, tout produit non toxique restant le temps nécessaire pour obtenir une réaction dans la cavité orale, etc....

Le matériau support peut rester dans la cavité orale 20 pendant une durée allant d'environ 5 secondes à environ 1 h.

La quantité de matériau support varie d'environ 1% à environ 99% en poids par rapport au poids total de la composition de l'invention.

L'enzyme sulfite oxidase permet de transformer les 25 composés volatils soufrés présents dans la cavité orale et responsables de la mauvaise haleine, à savoir le sulfure de dihydrogène ( $H_2S$ ), le méthane thiol ( $CH_3SH$ ) et le sulfure de diméthyle ( $CH_3SCH_3$ ), en composés inodores (à savoir en sulfone ( $SO_2$ ) et en diméthylsulfone ( $CH_3SO_2CH_3$ )).

30 La quantité d'enzyme sulfite oxydase varie d'environ 0,2 UI à environ 2000 UI.

Le terme « UI » signifie « Unité Internationale » et désigne la quantité d'enzymes permettant la catalyse de 1 micromole de composé par unité à un pH de 7.0 et une 35 température de 25°C.

L'enzyme permettant de décomposer en glucose, l'amidon et/ou la cellulose présents dans la cavité orale, est choisie dans le groupe constitué par l'amylase, la cellulase, la glucoamylase et leurs mélanges.

5 La quantité d'enzyme permettant de décomposer en glucose, l'amidon et/ou la cellulose, varie d'environ 0,05% à environ 30% en poids par rapport au poids total de la composition de l'invention.

10 L'amidon et/ou la cellulose présents dans la cavité orale proviennent des résidus de nourriture. A titre d'exemple, l'alimentation quotidienne des animaux de compagnie, notamment des chiens, est constituée principalement de céréales qui contiennent de l'amidon. Afin d'utiliser 15 l'amidon pour sa valeur énergétique, une enzyme spécifique doit réagir pour libérer le glucose : l'amylase ou la glucoamylase. La salive des chiens (contrairement à celle de l'homme) ne contient pas d'amylase (l'amylase existe chez les chiens uniquement dans les intestins).

20 L'utilisation d'une enzyme amylase, cellulase et/ou glucoamylase permet avantageusement que :

- l'amidon qui reste entre les dents (notamment les dents des chiens) soit alors détruit en particules de glucose qui sont prêtes à servir de substrat pour la réaction « glucose oxydase », « lactoperoxydase »,

25 - l'amidon ne soit pas utilisable comme substrat pour la formation de la plaque dentaire (sinon l'amidon reste dans la bouche des chiens et reste un substrat pour les bactéries)

L'enzyme oxydoréductase permet d'oxyder les particules de glucose en glucuronate et peroxyde d'hydrogène.

30 L'enzyme oxydoréductase est choisie dans le groupe constitué par la glucose oxydase, la galactose oxydase, la glycollate oxydase, l'aldéhyde oxydase, la lactate oxydase, la xantine oxydase, l'acide aminé-L oxydase, l'acide aminé-D oxydase, la monophosphate oxydase, l'hexose oxydase, la

xylitol oxydase, la pyranose oxydase, l'alcool oxydase et leurs mélanges.

La quantité d'enzyme oxydoréductase varie d'environ 0,2 UI à environ 2000 UI.

5 Une enzyme glucose oxydase appropriée est par exemple celle provenant de l'*Aspergillus* sp. ou d'une souche *d'Aspergillus niger* ou d'une souche de *Cladosporium* sp., en particulier *Cladosporium oxysporum*.

10 Une enzyme acide aminé-L oxydase pouvant convenir peut par exemple être celle décrite dans WO94/25574 ou celle dérivée d'une *Trichoderma* sp. comme le *Trichoderma harzianum*, ou *Trichoderma viride*.

15 Une enzyme hexose oxydase appropriée est par exemple celle provenant des algues rouges *Chondrus crispus* ou *Iridophycus flaccidum*. Les hexoses oxydases de l'algue rouge *Chondrus crispus* (plus connus sous la dénomination d'Irish moss) (Sullivan and Ikawa (1973), Biochim. Biophys. Acts, 309, p.11-22 ; Ikawa (1982), Meth. In Enzymol. 89, carbohydrate metabolism part D, 145-149) oxydent un large spectre de 20 carbohydrates, comme D-glucose, D-glucose 6-phosphate, D-galactose, maltose, cellobiose, lactose, D-mannose, 2-deoxy-D-glucole, 2-deoxy-D-galactose, D-fucase et D-xylose. Les hexoses oxydases de l'algue rouge *Iridophycus flaccidum* oxydent également différents mono- et disaccharides (Bean and 25 Hassid (1956), J. Biol. Chem., 218, p.425 ; Rand et al. (1972, J. of Food Science 37, p.698-710)).

30 L'enzyme xylitol oxydase pouvant convenir est par exemple celle décrite dans JP80892242 qui oxyde le xylitol, le D-sorbitol, le D-galactitol, le D-mannitol et le D-arabinitol en présence d'oxygène. Une xylitol oxydase peut-être obtenue à partir de souches de *Streptomyces* sp. (e.g. [*Streptomyces*] IKD472, FERM P-14339).

35 La source d'ions halogénure ou pseudohalogénure est choisie dans le groupe constitué par le thiocyanate de potassium, le thiocyanate de sodium, le thiocyanate

d'ammonium, d'autres sels thiocyanates, l'iodure de potassium, d'autres sels iodures, le chlorure de sodium, d'autres sels chlorures et leurs mélanges.

La quantité d'ions halogénure ou pseudohalogénure 5 varie d'environ 0,0001 mol/g à environ 0,1 mol/g de matériau support.

L'enzyme peroxydase est choisie dans le groupe constitué par la lactoperoxydase, la superoxyde dismutase, la myéloperoxydase, la chloroperoxydase, la peroxydase du 10 raifort, la peroxydase de la salive et leurs mélanges.

La quantité d'enzyme peroxydase varie d'environ 0,1 UI/g à environ 100 UI/g de matériau support.

L'enzyme peroxydase et la source d'ions halogénure ou pseudo-halogénure interagissent avec le peroxyde d'hydrogène 15 pour produire un agent antibactérien hypothiocyanate ( $\text{OSCN}^-/\text{HOSCN}$ ). La lactoperoxydase est une enzyme naturellement présente dans la salive. Cependant des peroxydases additionnelles telles que celles citées ci-dessus peuvent être ajoutées, et notamment la superoxyde dismutase qui a une 20 action beaucoup plus rapide que la lactoperoxydase.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend en outre un agent stimulant la salivation, notamment choisi dans le groupe constitué par les émulsifiants saturés ou non, les acidifiants 25 et leurs mélanges.

A titre d'exemples d'émulsifiants, on pourra citer les alkyls aryls sulfonates, les alkyls sulfates, les amides et amines sulfonées, les esters et éthers sulfatés et sulfonés, les alkyls sulfonates, les esters polyéthoxylés, les mono- et 30 diglycérides, les esters diacétyl tartariques de monoglycérides, les esters de polyglycérol, les esters de sorbitanne et éthoxylates, les esters lactylés, les phospholipides tels que la lécithine, les esters polyoxyéthylène de sorbitanne, les esters de propylène 35 glycols, les esters de sucre et leurs mélanges. On citera

plus particulièrement le sorbitol à titre d'exemple d'émulsifiant.

A titre d'exemples d'acidifiants, on pourra citer l'acide citrique, l'acide malique, le tartarate, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium et leurs mélanges. Un acidifiant particulièrement approprié est l'acide citrique.

L'agent stimulant la salivation permet à la réaction de transformation de l'amidon en glucose de bien se passer, en permettant que le plus d'amidon possible soit imprégné d'amylase. La salive, qui est déjà présente en plus grande quantité, va être utilisée comme moyen de transport dans la cavité orale.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend en outre un agent tampon permettant d'obtenir une composition présentant un pH d'environ 4 à environ 8, de préférence d'environ 5,4 à environ 6,5.

Un agent tampon approprié comprend le phosphate de potassium monobasique, le phosphate de potassium dibasique, le phosphate de sodium monobasique, le phosphate de sodium dibasique, le bicarbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide malique etc ....

Le maintien du pH entre 4 et 8, de préférence entre 5,4 et 6,5 permet de favoriser la concentration de l'agent antibactérien hypothiocyanate dans l'équilibre  $\text{HOSCN}/\text{OSCN}^-$ , ce qui est avantageux car il a été établi que le HOSCN est plus actif que le OSCN<sup>-</sup> contre les bactéries, parce que le HOSCN est neutre et pénètre plus facilement dans la cellule bactérienne.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend en outre un agent aromatisant pouvant encore être appelé "agent stimulant aromatisé de salivation". A titre d'exemple on pourra citer

les arômes tels que les arômes de poulet ou les arômes de poisson.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend en outre un agent enzymatique antibactérien, choisi dans le groupe constitué par le lysozyme, la lactoferrine et leurs mélanges. Le lysozyme permet de détruire la membrane des bactéries et la lactoferrine permet d'absorber tout le fer qui est l'élément essentiel pour la survie des bactéries pathogènes

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend des véhicules et excipients appropriés pour une administration par voie orale.

La composition de l'invention peut comprendre un agent anticaries (fluor, fluorure de sodium, lactate de calcium etc... ), un agent anti-plaque (ion de zinc, sanguinarine etc... ) un agent anti-tartre (sels de pyrophosphate, polyphosphate, hexaméthaphosphate etc....), un agent antibactérien (chlorhexidine, phénoxyéthanol, parabène etc... ), un agent anti-inflammatoire (ibuprofène, acide méclofénamique etc... ), un agent inhibiteur de protéases impliquées dans le processus inflammatoire (métalloprotine, serinoprotéinase etc... ), un agent antiseptique (miconazole, aciclovir etc...) etc... .

Elle peut également comprendre un agent humidifiant (glycérine, propylèneglycol, polyéthylèneglycol, sorbitol, mannitol, xylitol etc...), un agent épaississant (carraghénine, méthylcellulose, silicagel (Tixosil®), colloïde Mg-Al-Silice etc... ), un agent abrasif (phosphate de calcium, silice, urée formaldéhyde, Tixosil® etc... ), un agent tensioactif de structure anionique (par exemple le laurylsulfate de sodium etc... ), de structure cationique (fluorure de cétylpyridine, chlorure de cétylpyridine etc... ), de structure non-ionique (tels que des produits de condensation d'oxyde d'éthylène avec du propylène-glycol (produits de la série Pluronic® ) etc... ), un agent anti-oxydant (vitamine A, cystéine, glutathion, coenzyme Q-10 etc... ), un agent édulcorant (glucose,

saccharose, lactose, acesulfaam etc... ), un agent rafraîchissant (menthol, carboxamide etc... ), un agent réchauffant (capsicum, poivron etc... ), un agent neutralisant (essence de girofle, lidocaïne etc...), un agent émulsifiant 5 (compositions polymériques telles que le polyvinylméthyléther etc...), un agent facilitant l'adhérence de la substance active au support (gommes naturelles etc... ), un agent conservateur (hydroxyméthyle, hydroxypropyle parabène etc... ), un agent de blanchiment (peroxyde d'urée, peroxyde d'hydrogène etc... ), un 10 agent colorant (bleu de méthylène etc... ), de l'eau.

La composition selon l'invention se présente sous une forme orale liquide, sous une forme orale solide etc....

Plus particulièrement, la composition de l'invention se présente par exemple sous forme d'un dentifrice, d'une 15 lamelle à mâcher, d'un chewing-gum, d'un collutoire pour bain de bouche, d'un gel buccal, d'une poudre dentaire, d'un comprimé à mâcher, d'une pâte à mâcher etc....

La présente invention a également pour objet 20 l'utilisation d'une composition telle que décrite ci-dessus pour le traitement de la mauvaise haleine chez l'homme ou chez l'animal.

Les compositions de l'invention ne nécessitent pas l'utilisation d'un substrat pour l'enzyme oxydoréductase, ce qui présente notamment l'avantage de ne pas avoir une 25 oxydation du glucose par le glucose oxydase afin de former le peroxyde qui, au moment venu, va oxyder le thiocyanate en oxythiocyanate.

Les compositions de l'invention présentent une 30 stabilité prolongée dans le temps, pouvant aller jusqu'à 60 mois.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : Dentrifice

	Glycérine (agent humidifiant)	40,000 g
	Eau (transporteur)	5,000 g
5	Tixosil 73 (agent épaississant et abrasif)	40,000 g
	Phosphate dicalcique (tampon)	5,000 g
	Agent aromatisant	5,000 g
	Thiocyanate de potassium	0,010 g
	Lactoperoxydase	0,010 g
10	Glucose oxydase (208 UI)	0,010 g
	Sulphite oxydase	0,010 g
	Glucoamylase	0,200 g
	Amylase	0,010 g
	Cellulase	0,200 g
15		

Exemple 2 : Solution à déposer sur du collagène

	Eau (transporteur)	40,000 g
	Carragène (agent épaississant)	1,500 g
20	Agent aromatisant	5,000 g
	Thiocyanate de potassium	0,010 g
	Lactoperoxydase	0,010 g
	Glucose oxydase (208 UI)	0,010 g
	Sulphite oxydase	0,010 g
25	Glucoamylase	0,200 g
	Amylase	0,010 g
	Cellulase	0,200 g

Exemple 3 : Collutoire pour bain de bouche

30	Eau (matériau support)	80,000 g
	Propylène glycol (agent humidifiant)	15,000 g
	Agent aromatisant	4,500 g
	Thiocyanate de potassium	0,010 g
35	Lactoperoxydase	0,010 g

	Glucose oxydase (208 UI)	0,010 g
	Sulphite oxydase	0,010 g
	Glucoamylase	0,200 g
	Amylase	0,010 g
5	Cellulase	0,200 g

Exemple 4 : Pâte à mâcher

Les pourcentages sont les pourcentages en poids par rapport au poids total de la composition.

	Pâte (matériau support)	99%
	Glucoamylase	0,19%
	Amylase	0,01%
15	Glucose oxydase	20 UI
	Sulphite oxydase	20 UI
	Lactoperoxydase	0,06%
	Métal alcalin ou sel	0,013%
	Lysozyme HCl	0,06%
20	Lactoferrine	0,06%
	Benzoate de sodium	0,017%
	Tampon phosphate	0,14%
	Alginate	0,14%
	Arôme	0,1%
25	Stimulant de salivation	0,30%

REVENDICATIONS

1 - Composition adéquate pour le traitement de la mauvaise haleine, comprenant :

5

- un matériau support,
  - une enzyme sulfite oxydase,
  - au moins une enzyme permettant de décomposer en glucose, l'amidon et/ou la cellulose présents dans la cavité orale,
- 10
- une enzyme oxydoréductase,
  - une source d'ions halogénure ou pseudohalogénure,
  - une enzyme peroxydase.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de matériau support varie d'environ 1% à 15 environ 99% en poids par rapport au poids total de la composition.

3 - Composition selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que la quantité de sulfite oxydase varie d'environ 0,2 UI à environ 2000 UI.

25

4 - Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'enzyme permettant de décomposer en glucose, l'amidon et/ou la cellulose présents dans la cavité orale, est choisie dans le groupe constitué par l'amylase, la cellulase, la glucoamylase et leurs mélanges, et en ce que la quantité de ladite enzyme varie d'environ 0,05% à environ 30% en poids par rapport au poids total de la composition.

30

5 - Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'enzyme oxydoréductase est choisie dans le groupe constitué par la glucose oxydase, la galactose oxydase, la glycollate oxydase, l'aldéhyde oxydase, la lactate oxydase, la xantine oxydase, l'acide aminé-L oxydase, l'acide

aminé-D oxydase, la monophosphate oxydase, l'hexose oxydase, la xylitol oxydase, la pyranose oxydase, l'alcool oxydase et leurs mélanges, et en ce que la quantité de ladite enzyme varie d'environ 0,2 UI à environ 2000 UI.

5

6 - Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la source d'ions halogénure ou pseudohalogénure est choisie dans le groupe constitué par le thiocyanate de potassium, le thiocyanate de sodium, le 10 thiocyanate d'ammonium, d'autres sels thiocyanates, l'iodure de potassium, d'autres sels iodures, le chlorure de sodium, d'autres sels chlorures et leurs mélanges, et en ce que la quantité de ladite source d'ions varie d'environ 0,0001 mol/g à environ 0,1 mol/g de matériau support.

15

7 - Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'enzyme peroxydase est choisie dans le groupe constitué par la lactoperoxydase, la superoxyde dismutase, la myéloperoxydase, la chloroperoxydase, la 20 peroxydase du raifort, la peroxydase de la salive et leurs mélanges, et en ce que la quantité de ladite enzyme varie d'environ 0,1 UI/g à environ 100 UI/g de matériau support.

25

8 - Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent stimulant la salivation, notamment choisi dans le groupe constitué par les émulsifiants saturés ou non, les acidifiants et leurs mélanges.

30

9 - Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent tampon afin d'obtenir une composition présentant un pH d'environ 4 à environ 8, de préférence d'environ 5,4 à environ 6,5.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent enzymatique antibactérien choisi dans le groupe constitué par le lysozyme, la lactoferrine et leurs mélanges.

5

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent aromatisant choisi dans le groupe constitué par les arômes de poulet, les arômes de poisson et leurs mélanges.

10

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend des véhicules et excipients appropriés pour une administration par voie orale.

15

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme orale liquide.

20

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme orale solide.

25

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un dentifrice, d'une lamelle à mâcher, d'un chewing-gum, d'un collutoire pour bain de bouche, d'un gel buccal, d'une poudre dentaire, d'un comprimé à mâcher, d'une pâte à mâcher.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/05252 A (MONTGOMERY) 17 March 1994 (1994-03-17) claims 1-11,14,15,20,24 page 8, last paragraph - page 9, paragraph 3 page 10, paragraph 1 - page 11, paragraph 1 page 12, paragraph 1 - page 14, paragraph 2 examples 1,2 & EP 0 658 096 A 21 June 1995 (1995-06-21) cited in the application -----	1-15
Y	US 4 740 368 A (PLEVY) 26 April 1988 (1988-04-26) claims 1,12 column 2, line 39 - line 59 column 3, line 58 - line 66 -----	1-15
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the International filing date
- °L° document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 February 2005

Date of mailing of the International search report

23/02/2005

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003637

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 336 494 A (PELLICO) 9 August 1994 (1994-08-09) cited in the application claims 1,6,8-10 examples 5,7-9 -----	3,5,7,10
A	WO 93/10752 A (MONTGOMERY) 10 June 1993 (1993-06-10) claims 1,4,6,8-10,13-15;26,27,30 -----	1-15
A	EP 0 133 736 A (LACLEDE PROFESSIONAL PRODUCTS INC.) 6 March 1985 (1985-03-06) claims 1-3,6,8,9,12,17 & US 4 564 519 A 14 January 1986 (1986-01-14) cited in the application -----	1-15
A	FR 2 051 992 A (E.R.A.S.M.E.) 9 April 1971 (1971-04-09) page 2, line 1 - line 13 examples 1,2 -----	1
A	DATABASE WPI Week 197506 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1975-10063W XP002282766 & JP 50 000898 B (LION DENTIFRICE CO. LTD.) 13 January 1975 (1975-01-13) abstract -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003637

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9405252	A	17-03-1994		US 5310541 A AU 4839893 A CA 2143111 A1 DE 69326955 D1 DE 69326955 T2 EP 0658096 A1 ES 2141171 T3 WO 9405252 A1		10-05-1994 29-03-1994 17-03-1994 09-12-1999 06-07-2000 21-06-1995 16-03-2000 17-03-1994
EP 0658096	A	21-06-1995		US 5310541 A AU 4839893 A DE 69326955 D1 DE 69326955 T2 EP 0658096 A1 CA 2143111 A1 ES 2141171 T3 WO 9405252 A1		10-05-1994 29-03-1994 09-12-1999 06-07-2000 21-06-1995 17-03-1994 16-03-2000 17-03-1994
US 4740368	A	26-04-1988		CA 1283364 C		23-04-1991
US 5336494	A	09-08-1994		US 5453284 A		26-09-1995
WO 9310752	A	10-06-1993		US 5176899 A AU 679169 B2 AU 3147193 A CA 2124336 A1 EP 0614352 A1 JP 7503707 T WO 9310752 A1 US 5270033 A US 5262151 A		05-01-1993 26-06-1997 28-06-1993 10-06-1993 14-09-1994 20-04-1995 10-06-1993 14-12-1993 16-11-1993
EP 0133736	A	06-03-1985		US 4537764 A US 4564519 A DE 3480691 D1 EP 0133736 A2 JP 1740554 C JP 4025924 B JP 59231011 A KR 9102667 B1		27-08-1985 14-01-1986 18-01-1990 06-03-1985 15-03-1993 06-05-1992 25-12-1984 03-05-1991
US 4564519	A	14-01-1986		US 4537764 A DE 3480691 D1 EP 0133736 A2 KR 9102667 B1 JP 1740554 C JP 4025924 B JP 59231011 A		27-08-1985 18-01-1990 06-03-1985 03-05-1991 15-03-1993 06-05-1992 25-12-1984
FR 2051992	A	09-04-1971		FR 2051992 A6		09-04-1971
JP 50000898	B	13-01-1975		NONE		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/IB2004/003637

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K7/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 94/05252 A (MONTGOMERY) 17 mars 1994 (1994-03-17) revendications 1-11,14,15,20,24 page 8, dernier alinéa - page 9, alinéa 3 page 10, alinéa 1 - page 11, alinéa 1 page 12, alinéa 1 - page 14, alinéa 2 exemples 1,2 & EP 0 658 096 A 21 juin 1995 (1995-06-21) cité dans la demande -----	1-15
Y	US 4 740 368 A (PLEVY) 26 avril 1988 (1988-04-26) revendications 1,12 colonne 2, ligne 39 - ligne 59 colonne 3, ligne 58 - ligne 66 ----- -/-	1-15 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 février 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alvarez Alvarez, C

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/IB2004/003637

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 336 494 A (PELLICO) 9 août 1994 (1994-08-09) cité dans la demande revendications 1,6,8-10 exemples 5,7-9 -----	3,5,7,10
A	WO 93/10752 A (MONTGOMERY) 10 juin 1993 (1993-06-10) revendications 1,4,6,8-10,13-15,26,27,30 -----	1-15
A	EP 0 133 736 A (LACLEDE PROFESSIONAL PRODUCTS INC.) 6 mars 1985 (1985-03-06) revendications 1-3,6,8,9,12,17 & US 4 564 519 A 14 janvier 1986 (1986-01-14) cité dans la demande -----	1-15
A	FR 2 051 992 A (E.R.A.S.M.E.) 9 avril 1971 (1971-04-09) page 2, ligne 1 - ligne 13 exemples 1,2 -----	1
A	DATABASE WPI Week 197506 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1975-10063W XP002282766 & JP 50 000898 B (LION DENTIFRICE CO. LTD.) 13 janvier 1975 (1975-01-13) abrégé -----	1

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/IB2004/003637

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9405252	A	17-03-1994	US 5310541 A AU 4839893 A CA 2143111 A1 DE 69326955 D1 DE 69326955 T2 EP 0658096 A1 ES 2141171 T3 WO 9405252 A1		10-05-1994 29-03-1994 17-03-1994 09-12-1999 06-07-2000 21-06-1995 16-03-2000 17-03-1994
EP 0658096	A	21-06-1995	US 5310541 A AU 4839893 A DE 69326955 D1 DE 69326955 T2 EP 0658096 A1 CA 2143111 A1 ES 2141171 T3 WO 9405252 A1		10-05-1994 29-03-1994 09-12-1999 06-07-2000 21-06-1995 17-03-1994 16-03-2000 17-03-1994
US 4740368	A	26-04-1988	CA 1283364 C		23-04-1991
US 5336494	A	09-08-1994	US 5453284 A		26-09-1995
WO 9310752	A	10-06-1993	US 5176899 A AU 679169 B2 AU 3147193 A CA 2124336 A1 EP 0614352 A1 JP 7503707 T WO 9310752 A1 US 5270033 A US 5262151 A		05-01-1993 26-06-1997 28-06-1993 10-06-1993 14-09-1994 20-04-1995 10-06-1993 14-12-1993 16-11-1993
EP 0133736	A	06-03-1985	US 4537764 A US 4564519 A DE 3480691 D1 EP 0133736 A2 JP 1740554 C JP 4025924 B JP 59231011 A KR 9102667 B1		27-08-1985 14-01-1986 18-01-1990 06-03-1985 15-03-1993 06-05-1992 25-12-1984 03-05-1991
US 4564519	A	14-01-1986	US 4537764 A DE 3480691 D1 EP 0133736 A2 KR 9102667 B1 JP 1740554 C JP 4025924 B JP 59231011 A		27-08-1985 18-01-1990 06-03-1985 03-05-1991 15-03-1993 06-05-1992 25-12-1984
FR 2051992	A	09-04-1971	FR 2051992 A6		09-04-1971
JP 50000898	B	13-01-1975	AUCUN		